

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.16.044

全身放疗在造血干细胞移植中的研究进展

王 茜 吴德华[△] 傅俊武 李昕璐 戴 敏 陈一锋

(南方医科大学南方医院放疗科 广东 广州 510515)

摘要: 全身照射疗法(TBI)是一种姑息治疗,该方法已经成功地应用在慢性淋巴细胞白血病或滤泡性淋巴瘤等无干细胞支持的放射敏感的疾病中。目前,在血液系统恶性疾病中造血干细胞移植是较为有效的治疗手段之一,其中全身放射治疗与大剂量化疗是造血干细胞移植疗法的经典预处理方案。TBI方法主要应用在造血移植环境中,具有较强的周期非特异性抗肿瘤效应和免疫抑制效能。TBI给予干细胞移植病人超过正常骨髓的辐射耐受量,通过重建病人的造血和免疫来达到治疗目的。

关键词: TBI;造血干细胞移植;螺旋断层放疗技术;GVHD;继发性肿瘤

中图分类号: R730.55 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)16-3167-03

Research Progress of Total Body Irradiation in the Treatment of Hematopoietic Stem Cell Transplantation

WANG Qian, WU De-hua[△], FU Jun-wu, LI Xin-lu, DAI Min, CHEN Yi-feng

(Department of radiotherapy, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510515, China)

ABSTRACT: Total body irradiation therapy (TBI) is a kind of palliative care, it has been applied successfully in chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma which were radiation sensitive diseases without cells support. At present, hematopoietic stem cell transplantation is one of the most effective means of treatment for malignant hematological diseases, and the total body radiotherapy and high dose chemotherapy are classical conditioning regimen of hematopoietic stem cell transplantation therapy. The TBI method was mainly used in transplantation environment, it has a strong characteristics of non specific cyclical antitumor effect and immune suppression effectiveness. Giving more normal bone marrow radiation tolerance than stem cell transplantation to patients, TBI achieves the purpose of treatment by constituting the hematopoiesis and immunity of patients.

Key words: TBI; Hematopoietic stem cell transplantation; Helical tomotherapy technique; GVHD; Secondary tumor

Chinese Library Classification(CLC): R730.55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)16-3167-03

前言

全身放疗疗法(Total Body Irradiation,TBI)是治疗白血病、恶性淋巴瘤、恶性实体肿瘤、免疫性疾病及基因性疾病中造血干细胞移植预处理阶段的重要手段之一。然而,最初鉴于慢性淋巴性白血病或低级的晚期非霍奇金淋巴瘤的放射敏感性时TBI仅仅用于在无干细胞移植环境中给予病人单分割剂量4Gy。二十世纪以来含TBI的方案比非TBI的治疗方案在小儿急性白血病或成人白血病中有更好的疗效^[1-3]。有研究表明,TBI的作用是破坏了受者的骨髓和肿瘤细胞,并且充分减弱患者免疫抑制以避免拒绝捐赠者的骨髓移植^[4,5]。另外有研究发现,在预处理造血干细胞移植的过程中,TBI的主要机制是最大限度地抑制的免疫反应,使植入更容易,促进植入的生存,通过排空骨髓的造血干细胞,以最大限度地杀灭残存的肿瘤细胞^[6]。

1 TBI用于造血干细胞移植的预处理

预处理是在造血干细胞移植前给予受者大剂量化疗或放疗的处理,其作用是最大限度的杀灭肿瘤细胞,并抑制患者的免疫反应,减少排斥,清空骨髓以制造造血干细胞的植入^[7]。TBI作为血液系统疾病的造血干细胞移植预处理方案,在以往的研究中为了提高治疗的效果已经有了进一步的改进。有回顾性分析表明:造血干细胞移植患者移植成功较高且效果较好并无严重并发症发生^[8]。这些研究结果表明TBI在造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)预处理是安全有效的,在高剂量化疗前使用TBI可以保持相同的预处理效果,并且有效减少明显的即时反应或不适,减少放疗的准备工作量,降低辐射的副作用^[9]。

2 TBI与螺旋断层放疗技术

经典的TBI疗法应用时间较长并且不能单独降低危及器官的风险,增加强急性及晚期毒性作用^[10]。因此TBI如何在疾病的治疗中成为关键,随着高度适形放射如螺旋断层放疗技术的发展和临床应用^[11],现今已证明在全身照射(TBI)中使用螺旋断层放疗方案(HT)是可行有效的^[12]。HT可以更好地控

作者简介:王茜(1986-),女,博士研究生,从事肿瘤学方面的研究,
E-mail:wangqian221@126.com

△通讯作者:吴德华(1963-),男,博士,主任医师,从事肿瘤学方面的研究

(收稿日期:2013-11-15 接受日期:2013-12-10)

制剂量分布均匀性和避免其余器官暴露在危险中,青少年患者由于有限的身体长度在此技术中更有优越性^[3]。在一项研究中证明:PTV 覆盖 95%的目标(D95)平均剂量为 11.7Gy,而目 PTV 覆盖率为 97.5%的目标平均剂量肺部为 9.14Gy 而且并没有观察到 3-4 级副作用。超线程(HT)对于个别器官允许优良的目标照射如肺的风险通过观察发现只有轻微的副作用。虽然较长的治疗时间和技术困难使此技术需要进一步改进,但是 HT 似乎在儿科肿瘤放射治疗中应用的前景更加广泛^[9]。

3 TBI 治疗剂量与给药方式

TBI 技术的临床应用历来已久,即便如此,该项技术由于其使用涉及到临床医学、放射物理学、放射生物学以及辐射剂量学等众多方面的问题,仍有许多问题还处于探索研究阶段,攻克这些问题是 TBI 能否有效治疗疾病的关键所在。目前,TBI 治疗的照射剂量、剂量率及分割方案等问题尚未订出统一的规定,故而对 TBI 治疗的质量控制仍是难点、重点。目前,临床上一般将 TBI 有效治疗的剂量范围定为 0.025~0.15 Gy。TBI 治疗方案可根据照射剂量的不同分为单次全身照射(STBI)、分次全身照射(FTm)这两种。大多数放疗中心将单次照射的总照射剂量控制在 10Gy 以下,同时要求肺部相对照射剂量分布在 8Gy 以下。自 20 世纪 80 年代中期以后,放射生物学资料显示一些放疗中心逐步采纳 FTBI 技术,总照射剂量由 8-10 Gy 升至 12~15 Gy。有学者为了探讨在相同剂量下不同分割照射方式对人白血病细胞 K562 和 s-801 存活率的影响,进行了一项相关实验,结果表明^[9]:人白血病细胞 K562 和 s-801 的存活曲线肩段都很窄,数值分别为 0.39 和 0.28,而相同剂量下单次全身照射与分次全身照射的细胞存活率并无显著性差异($P>0.05$)。由于人白血病细胞的亚致死性损伤修复能力很弱,分次全身照射治疗技术还应考虑对白细胞存在的放射损伤,TBI 治疗分 3 次照射间期几乎不存在白细胞放射损伤修复,因此,相同剂量下单次全身照射与分次全身照射的效应相似。

肺部辐射耐受量是目前考虑 TBI 方案的重要依据,直线加速器是 TBI 的主要放射源,如果直线加速器的剂量率过高会引起放射性肺炎,但剂量率过低可造成机器损害。以往西雅图骨髓移植组采用单次 TBI 预处理剂量 7.5-8 Gy,在 4 小时内完成治疗,即使到了今天,这种预处理方案仍然为国内外移植中心所广泛沿用。考虑到预处理方案的效果、近期及远期毒副作用,有专家企图用分次 TBI 来取代一次性 TBI 预处理,在 3 天治疗期内分 5~6 次照射,控制照射总剂量达到 10~15Gy,更甚者使用高分割 4 天 11 次照射,总量达到 14-15 Gy。虽然增大 TBI 剂量有利于植入并减少复发的可能性,但其代价是不可避免的高并发症和高死亡率,而如果 TBI 方案剂量低于 6Gy 则增大了植入失败和复发的危险性。在造血干细胞移植的预处理化疗方案中主要化疗药物是环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX),阿糖胞苷和 ATG。多年来 TBI 的剂量及方案仍未统一,TBI 技术是早期预处理方案的唯一手段,CTX 加入 TBI 方案中增强了对

肿瘤增值细胞的杀伤作用,提高了机体的抗肿瘤作用,与此同时也对机体的骨髓造血机能产生保护作用,预防接受 TBI 的病人发生肿瘤溶解综合征。

4 TBI 与急性移植宿主病

对于白血病的治疗中异基因造血细胞必须与受者的主要组织相容性抗原大部分相匹配,以避免排斥反应和最大限度地减少移植宿主病的发生。但轻微的 HLA 差异促进 GVL 效应作用于提高移植的疗效,早期的研究表明控制异基因骨髓细胞相比于同基因(同卵双胞胎)供体细胞可以改善白血病^[4]。临床研究表明,结合总全身照射和抗胸腺细胞球蛋白能提供保护,减少移植宿主病的发生^[15,16]。它很可能是由于在供体 T 细胞外周增加 Th2 细胞,患者接受全淋巴照射后 T 细胞功能的变化了,使急性移植宿主病的风险降低了,细胞因子的分泌能力下降^[17]。总淋巴照射加抗胸腺细胞球蛋白的治疗在淋巴瘤恶性疾病或急性白血病造血干细胞移植前的总淋巴照射加抗胸腺细胞球蛋白的治疗在淋巴瘤恶性疾病或急性白血病造血干细胞移植前的非清髓性预处理方案可以显著降低急性移植宿主病的发病率,同时保留移植抗肿瘤效应^[18]。

5 TBI 的毒副反应

一般情况下,常规治疗计划中将骨髓移植手术安排在全身放疗后第五天进行,实践过程中发现,即使是 HLA 系统完全相同的同种移植中,也有 30%~60%的移植宿主病突然发生,此时应用不同的化学疗法、免疫学方法及系统的抗菌治疗。文献报道提出,骨髓移植是否成功会在骨髓移植后 15~20 天得到验证^[19]。全身放疗过程中整个机体无法避免地处于射野内,为了取得全身放疗的成功,必须尽可能防止各种急性、迟发反应。目前已知的急性反应主要为:全身放疗治疗过程中出现发热症状、短暂的皮肤黏膜反应及中等程度的消化道症状;在照射后 6 个月内病人发生细菌感染、肠炎、肺炎、肝炎等。已经观察到的迟发反应主要为:①照射后 2~5 年发生白内障;②生殖腺后遗症,如绝育、乳腺发育停止;③儿童生长激素分泌、牙齿生长受到影响;④肾脏并发症可在照射后 6 个月后发生,这种并发症结合化疗后危险性升高。⑤部分可发生心脏并发症^[20]。

6 TBI 与继发性肿瘤

高剂量的化疗和全身放射(TBI)用于骨髓移植患者移植后,延迟的毒副反应作用可能成为长期生存患者的问题^[21]。高剂量的化疗和全身放射导致继发性恶性肿瘤的发生。报道显示癌症在颊腔,肝,脑和中枢神经系统,甲状腺,骨,结缔组织,唾液腺附加黑色素瘤等相比一般人群显著升高^[22]。虽然常见的成人癌症的风险略有增加,据报道 TBI 也增加患乳腺癌的风险^[23,24]。

7 小结

造血干细胞移植是治愈白血病等疾病的首选方案,TBI 技术是一项特殊的治疗技术,仅涉及到造血干细胞移植的某一阶

段,全面评价移植的疗效还涉及到免疫学、血液学、细菌学及病理生物学等多学科的相关知识。为了保证患者的安全、达到预期的治疗效果,接受 TBI 治疗的病人须建立长期随访,尽量避免放疗产生致命的并发症,确保造血干细胞移植的成功。

参考文献(References)

- [1] Farese AM, Brown CR, Smith CP, et al. The ability of filgrastim to mitigate mortality following LD50/60 total-body irradiation is administration time-dependent[J]. *Health Phys*, 2014,106(1):39-47
- [2] Burnett AF, Biju PG, Lui H, et al. Oral interleukin 11 as a countermeasure to lethal total-body irradiation in a murine model[J]. *Radiat Res*, 2013,180(6):595-602
- [3] Nunamaker EA, Anderson RJ, Artwohl JE, et al. Predictive observation-based endpoint criteria for mice receiving total body irradiation[J]. *Comp Med*, 2013,63(4):313-322
- [4] Rasband J, Wenger DE, Bancroft LW. Radiologic case study. Chondroblastic osteosarcoma and osteochondromas after prior total body irradiation[J]. *Orthopedics*, 2013,36(11):820, 886-889
- [5] Byrne M, Wingard JR, Moreb JS. Continuous infusion cyclophosphamide and low-dose total body irradiation is a safe and effective conditioning regimen for autologous transplant in multiple myeloma[J]. *Transplant Proc*, 2013,45(9):3361-3365
- [6] Wong FL, Francisco L, Togawa K, et al. Longitudinal trajectory of sexual functioning after hematopoietic cell transplantation: impact of chronic graft-versus-host disease and total body irradiation[J]. *Blood*, 2013,122(24):3973-3981
- [7] Wang X, Wang W, Xu J, et al. Pretreatment of rapamycin before allogeneic corneal transplant promotes graft survival through increasing CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells[J]. *Exp Clin Transplant*, 2013,11(1): 56-62
- [8] Li DZ, Kong PY, Sun JG, et al. Comparison of total body irradiation before and after chemotherapy in pretreatment for hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012,27 (2): 119-123
- [9] Linsenmeier C, Thoennessen D, Negretti L, et al. Total body irradiation (TBI) in pediatric patients. A single-center experience after 30 years of low-dose rate irradiation [J]. *Strahlenther Onkol*, 2010,186 (11): 614-620
- [10] Bölling T, Kreuziger DC, Ernst I, et al. Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults[J]. *Strahlenther Onkol*, 2011,187(5): 311-315
- [11] Bredeson C, Lerademacher J, Kato K, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2013,122(24):3871-3878
- [12] Graves SS, Storer BE, Butts TM, et al. Comparing high and low total body irradiation dose rates for minimum-intensity conditioning of dogs for dog leukocyte antigen-identical bone marrow grafts [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013,19(11):1650-1654
- [13] Gruen, A., et al., Total Body Irradiation (TBI) using helical tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation[J]. *Radiat Oncol*, 2013. 8(1): p. 92
- [14] Lenarczyk M, Lam V, Jensen E, et al. Cardiac injury after 10 Gy total body irradiation: indirect role of effects on abdominal organs [J]. *Radiat Res*, 2013,180(3):247-258
- [15] Lan F, Zeng D, Higuchi M, et al. Host conditioning with total lymphoid irradiation and antithymocyte globulin prevents graft-versus-host disease: the role of CD1-reactive natural killer T cells[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003,9(6): 355-363
- [16] Lan F, Zeng D, Higuchi M, et al. Predominance of NK1.1+TCR alpha beta+ or DX5+TCR alpha beta+ T cells in mice conditioned with fractionated lymphoid irradiation protects against graft-versus-host disease: "natural suppressor" cells [J]. *J Immunol*, 2001,167 (4): 208720-96
- [17] Jang YK, Kim M, Lee YH, et al. Optimization of the therapeutic efficacy of human umbilical cord blood-mesenchymal stromal cells in an NSG mouse xenograft model of graft-versus-host disease [J]. *otherapy*, 2014, S1465-3249(13)00758-5
- [18] Ram R, Yeshurun M, Vidal L, et al. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease - Systematic review and meta-analysis[J]. *Leuk Res*, 2013,S0145-2126 (13)00444-X
- [19] Newell LF, Deans RJ, Maziarz RT, et al. Adult adherent stromal cells in the management of graft-versus-host disease [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014,14(2):231-246
- [20] Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(7): 1352-1358
- [21] Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2001,19(2):464-471
- [22] Avital I, Moreira AL, Klimstra DS, et al. Donor-derived human bone marrow cells contribute to solid organ cancers developing after bone marrow transplantation[J]. *Stem Cells*, 2007,25(11):2903-2909
- [23] Kolb HJ, Socié G, Duell T, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. Late Effects Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Late Effect Project Group [J]. *Ann Intern Med*, 1999,131(10): 738-744
- [24] Duell T, van Lint MT, Ljungman P, et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Ann Intern Med*, 1997,126(3): 184-192
- [25] Majhail NS. Old and new cancers after hematopoietic-cell transplantation [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: 142-149
- [26] Omori M, Yamashita H, Shinohara A, et al. Eleven secondary cancers after hematopoietic stem cell transplantation using a total body irradiation-based regimen in 370 consecutive pediatric and adult patients[J]. *Springerplus*, 2013,2:424